

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO E ANÁLISE DE BIOMARCADORES EM
TAXISTAS EXPOSTOS À POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA EM PORTO ALEGRE-RS**

Julia Tauana Pletsch

Porto Alegre, junho de 2019.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO E ANÁLISE DE BIOMARCADORES EM
TAXISTAS EXPOSTOS À POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA EM PORTO ALEGRE-RS**

Julia Tauana Pletsch

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Solange Cristina Garcia

Co-orientadora: Dr^a. Sabrina Nunes do Nascimento

Porto Alegre, junho de 2019.

AGRADECIMENTOS

Para que o desenvolvimento e término desse trabalho fosse possível, dedico meus sinceros agradecimentos às seguintes pessoas:

À minha Co-orientadora Sabrina, por não ter medido esforços e por ter estado sempre disponível, com toda calma e compreensão do mundo, para me auxiliar e me orientar neste trabalho;

À minha orientadora Prof. Solange, que prontamente aceitou me orientar, fornecendo o apoio e ferramentas necessárias para o desenvolvimento deste trabalho;

Aos meus grandes amigos Luís e Gabriela, pelos longos anos de amizade, companheirismo, carinho e apoio que sempre tivemos uns pelos outros;

Aos meus queridos amigos Felippo, Rafael, Júlia, Brenda, Eduarda, Isadora, Sabrina, Carla, Francis e Luana, não só pelo apoio durante a faculdade, mas pelo carinho e força durante todo este percurso;

Às minhas amigas de longa data Marília, Giovana, Faviana e Natália, por sempre terem sido sinônimo de apoio, compreensão e amizade;

Por último, mas não menos importante, aos meus amados pais Francisca e Antônio, que desde muito tempo têm apostado em mim, que além de todo o apoio dado, foram fonte de carinho e amor, que sempre priorizaram o meu estudo e desenvolvimento antes mesmo das suas vontades;

À minha irmã e segunda mãe, Joice, por ter sido a melhor irmã que eu poderia ter ganhado, que sempre me apoiou e disse que tudo ficaria bem.

Esse artigo foi elaborado segundo as normas da “Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas” apresentadas em anexo. (Anexo 1)

LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO E ANÁLISE DE BIOMARCADORES EM TAXISTAS EXPOSTOS À POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA EM PORTO ALEGRE-RS

Julia Tauana Pletsch¹; Sabrina Nascimento^{1,2}; Bruna Gauer^{1,2}; Natália Brucker³; Solange Cristina Garcia^{1,2,*}

1. Laboratório de Toxicologia (LATOX), Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

* Autor correspondente: Rua São Luis, 154, Santana, Porto Alegre, RS, CEP: 90620-170, Brasil. Tel.: +55 3308 2173; fax: +55 51 3308 5437. E-mail: solange.garcia@ufrgs.br (Solange Cristina Garcia).

RESUMO

Taxistas representam um grupo especialmente vulnerável aos efeitos adversos dos contaminantes presentes na poluição atmosférica, devido à sua exposição ocupacional. Na poluição atmosférica são encontrados diversos poluentes, como o monóxido de carbono (CO), material particulado (MP), dióxido de enxofre (SO₂) e de nitrogênio (NO₂) e os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs). Este estudo objetivou avaliar parâmetros hematológicos e bioquímicos, bem como avaliar o biomarcador de exposição aos HPAs, o 1-hidróxipireno (1-OHP), e realizar um levantamento epidemiológico dos principais sintomas associados à poluição atmosférica em taxistas. Participaram do estudo 142 taxistas, da cidade de Porto Alegre-RS, do sexo masculino e não fumantes. Foram coletadas amostras de sangue, em jejum, e realizado hemograma, dosagem de parâmetros bioquímicos, bem como amostras de urina para a determinação dos níveis de 1-OHP e creatinina. Histórico familiar de doenças cardiovasculares e diabetes foram descritos em um alto percentual de taxistas. Além disso, foi observado aumento dos níveis de glicose, triglicerídeos e Proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) séricos. O biomarcador de exposição 1-OHP foi significativamente associado à glicose, às transaminases hepáticas (TGO e TGP) e à ureia ($p < 0,05$). Analisados em conjunto, nossos resultados sugerem uma maior predisposição de taxistas, expostos ocupacionalmente à poluição atmosférica, ao desenvolvimento de doenças, especialmente cardiometabólicas, além do risco hepatotóxico associado à exposição aos HPAs e outros contaminantes presentes na poluição do ar.

Unitermos: Poluição atmosférica; taxistas; hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs); levantamento epidemiológico; doenças cardiometabólicas.

ABSTRACT

Taxi drivers represent a group especially vulnerable to the adverse effects of air pollutants, due to their occupational exposure. In air pollution are found several chemical agents, among them, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). This study aimed to evaluate hematological and biochemical parameters as well as evaluate the biomarker of exposure to PAHs, the 1-hydroxypyrene and conduct an epidemiological survey of the main symptoms associated with air pollution in taxi drivers. 142 taxi drivers, male and non-smokers from Porto Alegre, RS, participated in the study. Blood samples were collected, fasted, and blood counts were performed, biochemical parameters were measured, as well as urine samples to determine the levels of 1-OHP and creatinine. Family history of cardiovascular disease and diabetes was observed in a high percentage of taxi drivers. In addition, increased levels of glucose, triglycerides and serum CRP were observed. The 1-OHP exposure biomarker was significantly associated with glucose, hepatic transaminases (TGO and TGP) and urea ($p < 0.05$). Taken together, our results suggest a greater predisposition of taxi drivers, occupationally exposed to atmospheric pollution, to the development of diseases, especially cardiometabolic, in addition to the hepatotoxic risk associated with exposure to PAHs and other contaminants present in air pollution.

Uniterms: Air pollution; taxi drivers; polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs); epidemiological survey; cardiometabolic diseases.

INTRODUÇÃO

A poluição do ar ocasionada pela emissão de material particulado (MP) fino gerado pelo tráfego de veículos é uma grande preocupação em grandes áreas urbanas nos dias de hoje (Hsu *et al.* 2019). As concentrações de $MP \leq 10 \mu M$ (MP_{10}) verificadas em cidades brasileiras metropolitanas com alto índice de poluição cumprem, em geral, as regulações nacionais, contudo, são três vezes maiores que os limites preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Além disso, os parâmetros brasileiros de qualidade do ar são muito distintos dos parâmetros europeus (Pacheco *et al.* 2017). Os principais componentes dos MPs são compostos orgânicos adsorvidos, tais como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs); metais (ferro, níquel, vanádio, cobre, etc.); íons (sulfato e nitrato, por exemplo); gases reativos (ozônio, peróxidos, aldeídos) e materiais de origem biológica (endotoxinas, bactérias e vírus). A composição química dos MPs varia e depende de vários fatores como clima, fontes de combustão, estação do ano e o tipo de poluição urbana e industrial.

Os HPAs, provenientes do processo de combustão incompleta e emissão veicular, estão presentes em altas concentrações em MPs (Valavanidis *et al.* 2008). Além da inalação através do ar poluído, as pessoas são comumente expostas a misturas de HPAs através da dieta e da fumaça do cigarro (Brucker *et al.*, 2013). Os HPAs compreendem um grupo de substâncias químicas com 2 a 7 anéis aromáticos fundidos. O benzo(a)pireno (BaP) é um dos mais conhecidos HPAs, e é classificado como carcinógeno do grupo 1 pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC). O composto 1-hidroxipireno (1-OHP) é um metabólito do pireno largamente utilizado como biomarcador de dose interna de HPAs e como biomarcador de exposição de misturas de HPAs, sendo os níveis de 1-OHP aumentados na população que vive em áreas poluídas quando comparados aos níveis em pessoas que vivem em áreas menos poluídas (Ledda *et al.* 2018).

Diversos estudos epidemiológicos demonstram que há uma forte relação entre a exposição a MPs e efeitos à saúde de curto prazo, incluindo mortalidade prematura e aumento de admissões em hospitais, e longo prazo como câncer de pulmão, doenças cardiovasculares e cardiopulmonares. Alguns estudos também demonstram que o tamanho e a área de superfície do MP determinam o potencial de provocar inflamação, dano oxidativo ao DNA, citotoxicidade devido a mecanismos de estresse oxidativo, mutagenicidade, estímulo de fatores pró-inflamatórios e outros efeitos biológicos, ou seja, os efeitos são maiores para partículas finas e ultrafinas devido à maior facilidade de penetração pelo trato respiratório alcançando, assim, os alvéolos (Valavanidis *et al.* 2008). Adicionalmente, existem diversos estudos investigando potenciais mecanismos que afetam o sistema

cardiovascular devido à exposição a longo prazo à poluição do ar (Pacheco *et al.* 2017). Partículas finas e ultrafinas de emissões de veículos parecem afetar a viscosidade e a coagulabilidade do sangue, frequência cardíaca, bem como causar arritmia cardíaca, trombose venosa profunda, aterogênese e desestabilização ou ruptura das placas de ateroma (Baccarelli *et al.* 2008).

Recentemente, estudos têm demonstrado que a exposição ao MP₁₀ e SO₂ está positivamente relacionada com a incidência de diabetes mellitus (DM) tipo 2 (Li *et al.* 2019). O estudo de Liang *et al.* (2019) evidenciou associação entre exposição a longo prazo ao MP $\leq 2,5$ μM (MP_{2,5}) e incidência de diabetes. Ainda, de acordo com um estudo brasileiro realizado em Curitiba-PR, a maior incidência de diabetes não está associada apenas a fatores de risco cardiovasculares, tais como sobrepeso, sedentarismo e antecedentes familiares cardiovasculares, mas também aos fatores ambientais (Ferreira; Ferreira, 2009). No entanto, ainda existem poucos estudos na literatura estudando a possível associação entre a exposição ocupacional ao MP e o desenvolvimento de DM.

Considerando que a poluição atmosférica, principalmente advinda da emissão veicular, afeta diretamente a saúde de taxistas, da cidade de Porto Alegre, ocupacionalmente expostos, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da exposição à poluição do ar, especialmente aos HPAs, através do biomarcador de exposição 1-OHP, sobre parâmetros bioquímicos e hematológicos. Além disso, realizar um levantamento epidemiológico dos principais sintomas e doenças relatadas pelos taxistas de Porto Alegre-RS, investigando sua possível associação com a exposição ocupacional aos HPAs.

MATERIAL E MÉTODOS

Participantes do estudo

Este estudo abrangeu cento e quarenta e dois taxistas do sexo masculino e não fumantes, residentes de Porto Alegre, capital do Rio Grande do Sul. Em Porto Alegre, no ano de 2018, uma frota de 840 mil veículos estava registrada (DETRAN, 2019) com uma população de aproximadamente 1,5 milhões de habitantes (IBGE, 2019), gerando uma proporção de 1,8 habitantes por veículo registrado. O estudo foi composto de trabalhadores potencialmente expostos à poluição do ar no tráfego na cidade durante a jornada de trabalho. Os participantes foram recrutados através de convite e propaganda em estações de rádios e no Sindicato dos Taxistas de Porto Alegre. Todos os participantes foram informados sobre o estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A coleta das amostras biológicas foi realizada durante o inverno pois esta estação é caracterizada por altos níveis de poluentes no ar. Todos os participantes responderam a um questionário socioeconômico com perguntas sobre hábitos de vida, histórico familiar de patologias, dentre outras. Foram excluídos do estudo indivíduos fumantes, com o objetivo de eliminar um possível viés causado

pela inalação de MPs e HPAs a partir do cigarro. O comitê de ética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul aprovou este estudo (No. 20322/11e 1.499.204).

Coleta e procedimento das amostras biológicas

As amostras de sangue dos participantes foram coletadas por punção venosa diretamente em tubos Vacutainer™ contendo EDTA e heparina como anticoagulantes, bem como em tubos sem anticoagulante. Para a obtenção do plasma e soro, as amostras foram centrifugadas a 1500 xg por 10 minutos à temperatura ambiente e alíquotas foram armazenadas a -80 °C até a realização das análises, com exceção das amostras para a realização do hemograma, que foram analisadas imediatamente. Cerca de 50 mL de urina foram coletados para a determinação dos níveis de 1-OHP e creatinina. Alíquotas de urina para determinação dos níveis de creatinina foram mantidas refrigeradas e analisadas brevemente, já as alíquotas de urina para dosagem do 1-OHP foram armazenadas a -80 °C até a realização da análise.

Análises hematológicas

As análises de hemoglobina, hematócrito, leucócitos, eritrócitos e contagem de plaquetas foram realizadas por método automatizado no equipamento Sysmex XP 180.

Análises bioquímicas

Os parâmetros bioquímicos utilizados para avaliação foram: determinação de colesterol total, triglicerídeos, glicose, colesterol HDL, ureia, ácido úrico, fosfatase alcalina (FAL), transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), gamaglutamiltranspeptidase (GGT) e proteína C reativa ultrasensível (PCR-us). PCR-us foi medida por método imunoturbidimétrico enquanto os demais parâmetros bioquímicos foram quantificados por método espectrofotométrico, utilizando-se kits comerciais (Roche Diagnostics® e Bioclin®). As análises foram realizadas através dos equipamentos Cobas Integra 400 e Mindray BS-120.

Determinação de 1-hidróxi-pireno (1-OHP) e creatinina

A determinação do 1-OHP em urina é baseada em uma reação de hidrólise enzimática do metabólito conjugado seguido de extração em fase sólida e análise do extrato reconstituente por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) acoplada a um detector de fluorescência, conforme descrito por Brucker *et al.* (2013). A creatinina urinária foi determinada por espectrofotometria utilizando kits comerciais (Doles, Brasil), através do método de Jaffé (1886). As concentrações de 1-OHP foram expressas em $\mu\text{mol/mol}$ de creatinina.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando os *softwares* estatísticos SPSS (versão 22) e R *Statistical Programming* (versão 3.6.0). A correlação entre diferentes parâmetros foi determinada pelo Teste de *Spearman*, de acordo com a distribuição das variáveis. O nível de significância foi considerado quando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Características gerais dos taxistas e histórico de sintomas e doenças

Os taxistas do sexo masculino da cidade de Porto Alegre-RS, participantes deste estudo, apresentaram idade média de $49,6 \pm 10,8$ anos e tempo de exposição ocupacional à poluição atmosférica de $17,7 \pm 11,2$ anos. Na Tabela I estão apresentados os principais sintomas relatados pelos participantes. Observou-se um alarmante percentual de taxistas com histórico familiar de doenças cardiovasculares, tais como infarto (32,4%), acidente vascular cerebral (AVC) (21,1%) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (35,9%),

Outras doenças e hábitos relatados por alguns taxistas foram etilismo (69,0%), rinite (40,1%), doenças crônicas (39,4%) e histórico familiar de diabetes (33,1%). Sintomas como tontura (19,7%), coceira (26,0%), palpitações (16,2%) e falta de ar (18,3%) foram relatados por alguns taxistas.

TABELA I. Principais sintomas e histórico familiar de doenças na população de taxistas estudada (n= 142).

Sintomas/doenças/histórico familiar	Sim	Não
Tontura	28 (19,7%)	114 (80,3%)
Coceira	37 (26,0%)	105 (74,0%)
Palpitações	23 (16,2%)	119 (83,8%)
Falta de ar	26 (18,3%)	116 (81,7%)
Rinite	57 (40,1%)	85 (59,9%)
Doenças crônicas	56 (39,4%)	86 (60,6%)
Etilismo	98 (69,0%)	44 (31,0%)
Histórico familiar infarto	46 (32,4%)	96 (67,6%)
Histórico familiar AVC	30 (21,1%)	112 (78,9%)
Histórico familiar HAS	51 (35,9%)	91 (64,1%)
Histórico familiar diabetes	47 (33,1%)	95 (66,9%)

Os resultados são expressos como N (%). AVC: acidente vascular cerebral; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Parâmetros bioquímicos e hematológicos dos taxistas

Na Tabela II são apresentados os resultados dos parâmetros bioquímicos e hematológicos nos taxistas, além do biomarcador de exposição 1-OHP. Enquanto os parâmetros hematológicos se encontravam dentro dos valores de normalidade, alguns parâmetros bioquímicos se mostraram alterados nos taxistas estudados. Os níveis de glicemia de jejum estavam, acima dos valores de referência. Os dados revelaram, ainda, que 59 taxistas (41,5%) apresentaram glicose ≥ 100 mg/dL, sendo que 41 desses tinham glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL, categorizados como pré-diabéticos, enquanto que 18 taxistas apresentaram níveis de glicose em jejum ≥ 127 mg/dL, classificados como diabéticos, de acordo com critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019). No entanto, o histórico familiar de diabetes parece não ter influência sobre os níveis de glicemia de jejum observados, uma vez que não houve diferença significativa para glicemia entre taxistas com histórico (média de 101,9 mg/dL) e sem histórico familiar de diabetes (média de 105,6 mg/dL) ($p > 0,05$).

A média dos níveis séricos de triglicerídeos também se mostrou acima dos valores de referência, sendo que 46 taxistas (32,4%) apresentaram níveis elevados (200-499 mg/dL) e 4 taxistas (2,8%) apresentaram níveis muito elevados (≥ 500 mg/dL). Adicionalmente, observou-se que a média dos níveis séricos de PCR-us, marcador inespecífico de processo inflamatório, estava acima do valor considerado de alto risco cardiovascular ($> 3,0$ mg/L), com 47 taxistas (33%) apresentando níveis que representam alto risco cardiovascular.

TABELA II. Perfil da população, parâmetros bioquímicos e hematológicos e biomarcador de exposição 1-OHP nos taxistas (n= 142).

Parâmetros	Taxistas	Mínimo	Máximo	Valores de referência
Idade	49,6 \pm 10,8	22	76	-
Tempo de exposição (anos)	17,7 \pm 11,2	0,8	43,0	-
FAL (U/L)	75,5 \pm 20,3	33,0	151,0	27 – 100
TGO (U/L)	22,3 \pm 14,2	5,0	99,0	11- 39
TGP (U/L)	29,0 \pm 21,0	5,0	142,0	11- 45
GGT (U/L)	46,4 \pm 40,0	9,0	68,0	< 60
Ácido úrico (mg/dL)	6,0 \pm 1,9	0,0	13,7	2,5 – 7
Colesterol total (mg/dL)	213,1 \pm 46,9	123,0	373,0	200 - 239
Creatinina (mg/dL)	1,0 \pm 0,1	0,7	1,6	0,4 - 1,4
Glicose (mg/dL)	104,3 \pm 28,4	62,0	310,0	65 a 99
Colesterol HDL (mg/dL)	44,8 \pm 9,7	24,0	77,0	40 - 60
Triglicerídeos (mg/dL)	201,4 \pm 182,4	50,0	1702,0	150 - 200
Ureia (mg/dL)	32,9 \pm 7,4	17,0	55,0	15 a 40
PCR-us (mg/L)	3,5 \pm 19,6	0,09	22,9	Alto risco: > 3,0

Eritrócitos ($10^6/\text{mm}^3$)	$5,0 \pm 0,5$	3,2	6,4	4,5 – 6,1
Hb (g/dL)	$15,1 \pm 1,3$	9,8	18,5	12,8 – 17,8
Hct (%)	$44,9 \pm 3,7$	30,1	54,8	39 – 53
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	$249,5 \pm 67,2$	63,0	467,0	140 – 400
Leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$)	$7,3 \pm 1,8$	4,1	13,8	3,6 – 11
Neutrófilos (%)	$56,0 \pm 7,5$	30,0	75,0	-
Linfócitos (%)	$32,2 \pm 6,3$	14,0	52,1	-
Monócitos (%)	$7,2 \pm 2,1$	2,5	15,4	-
Eosinófilos (%)	$3,6 \pm 2,3$	0,0	20,0	-
1-OHP ($\mu\text{mol}/\text{mol creat}$)	$0,86 \pm 1,01$	0,01	5,3	-

Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP). *Abreviações:* FAL: fosfatase alcalina; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; GGT: γ -glutamiltanspeptidase; HDL: lipoproteínas de alta densidade; Hb: hemoglobina; Hct: hematócrito; 1-OHP: 1-hidroxi-pireno; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível.

Correlações entre 1-OHP e parâmetros bioquímicos

Correlações de *Spearman* foram observadas entre o biomarcador de exposição aos HPAs, 1-OHP, e alguns parâmetros bioquímicos. A Figura 1 mostra as associações positivas entre os níveis urinários de 1-OHP e as enzimas hepáticas, TGO e TGP ($p < 0,001$). Análises estatísticas mostraram que o etilismo não influenciou significativamente essas associações ($p > 0,05$). Os níveis de 1-OHP na urina foram também positivamente associados aos níveis séricos de glicose ($r = 0,246$; $p < 0,01$; $n = 139$) e ureia ($r = 0,188$; $p < 0,05$; $n = 139$).

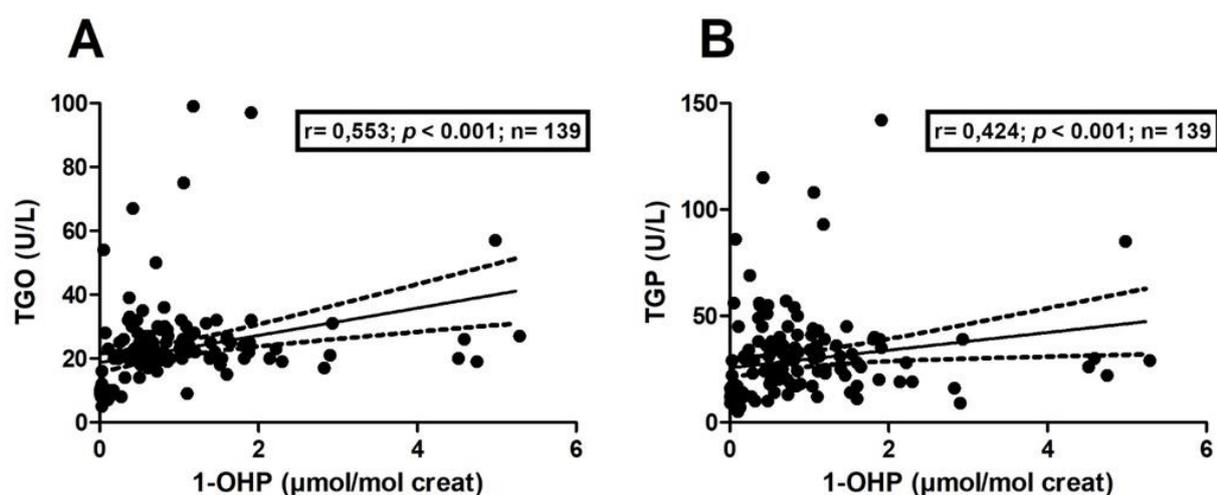


FIGURA 1. Correlações de *Spearman* entre os níveis urinários do biomarcador de exposição 1-OHP ($\mu\text{mol}/\text{mol creatinina}$) e: A) TGO (U/L) e B) TGP (U/L). 1-OHP: 1-hidroxi-pireno; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica.

DISCUSSÃO

A poluição atmosférica é um problema de saúde pública em grandes centros urbanos. Diversos estudos realizados em todo o mundo têm evidenciado que a poluição atmosférica está associada com problemas respiratórios e cardiovasculares (Vilas Boas *et al.*, 2018; Santos *et al.*, 2019; Thomson, 2019). Estima-se que as principais causas de morte (doenças cardíacas, infecções respiratórias e doenças pulmonares, câncer de pulmão e doenças cerebrovasculares), problemas reprodutivos (baixo peso ao nascimento), doenças metabólicas (como o diabetes) e desordens neurológicas e mentais podem estar muito mais associadas com os poluentes atmosféricos do que se sabe atualmente (Thomson, 2019). O presente estudo buscou estudar possíveis associações entre o biomarcador de exposição aos HPAs, 1-OHP, e parâmetros bioquímicos e hematológicos, além de realizar um levantamento epidemiológico sobre histórico familiar de doenças e sintomas que podem estar relacionados à poluição atmosférica em taxistas de um grande centro urbano, expostos ocupacionalmente à poluição atmosférica.

Para avaliar a exposição ocupacional aos HPAs pelos taxistas, foram determinados os níveis urinários do metabólito 1-OHP. O tempo de meia-vida desse metabólito é de aproximadamente 18 h, e diversos fatores podem influenciar os seus níveis, tais como a alimentação (ingesta de carnes grelhadas), o hábito de fumar e a exposição ocupacional (Brucker *et al.*, 2013; Hansen *et al.* 2008). Nossos resultados mostraram que os taxistas apresentaram, em média, $0,86 \pm 1,01 \mu\text{mol/mol creat.}$ Indivíduos fumantes foram excluídos do estudo eliminando, portanto, a possível influência do hábito de fumar. Nossos resultados foram superiores aos observados para taxistas de Porto Alegre-RS ($0,15 \pm 0,01 \mu\text{mol/mol creatinina}$) (Barth *et al.*, 2017), taxistas da Turquia ($0,32 \pm 0,25 \mu\text{mol/mol creatinina}$) (Burgaz *et al.*, 2002) e taxistas de Taiwan ($0,17 \pm 0,1 \mu\text{mol/mol creatinina}$) (Chuang: Chang, 2007). Adicionalmente, a média dos níveis de 1-OHP encontrada no presente estudo foi quase o dobro do limite estabelecido pela *Association Advancing Occupational and Environmental Health* (ACGIH), de $0,49 \mu\text{mol/mol creat}$ (Olujimi *et al.*, 2018).

Nossos achados mostraram um alto percentual de taxistas com histórico familiar de doenças cardiovasculares como infarto, AVC e HAS, representando preocupação em relação à possível maior predisposição desses trabalhadores a essas doenças devido à exposição aos poluentes atmosféricos. As doenças cardiovasculares continuam sendo uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo. Sabe-se que o seu desenvolvimento está relacionado a interações complexas entre diversos fatores que englobam a história familiar, sexo, idade, peso e a influência ambiental, como tabagismo, ingestão alcoólica, hábitos dietéticos e de atividades físicas. Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado haver uma forte associação entre a poluição do ar atmosférico e o aumento do risco para eventos cardiovasculares (Colombini, 2008). Em recente estudo de Yang *et al.* (2019), associações

entre exposição a poluentes atmosféricos em longo prazo e fatores de risco cardiometabólicos (hiperlipoproteinemia, sobrepeso ou obesidade) foram maiores em pessoas com histórico familiar de doenças cardiovasculares em relação a pessoas que não apresentavam esse histórico. Ainda, a poluição atmosférica oriunda do tráfego de veículos foi associada à mortalidade por doenças cardiovasculares no estudo de Raaschou-Nielsen *et al.* (2012).

Além disso, nossos dados mostraram hipertrigliceridemia nos taxistas. De acordo com Yang *et al.* (2019), o aumento de triglicerídeos representa fator de risco para efeitos cardiovasculares associados à exposição à poluição atmosférica. O estudo de Shanley e colaboradores (2016) evidenciou que a maior exposição à MP₁₀ foi associada com maiores níveis de triglicerídeos em uma população dos Estados Unidos. Nossos achados mostraram, também, que 33% dos taxistas apresentaram níveis séricos de PCR-us, marcador inflamatório, acima de 3,0 mg/L, representando alto risco cardiovascular. Conforme o que foi observado por Schwarze *et al.* (2006), através de estudos epidemiológicos, existe uma associação entre o aumento dos níveis de PCR e outros fatores inflamatórios com doença coronária e mortalidade. Além disso, conforme observado por Liu *et al.* (2019), a exposição à MP está associada a níveis elevados de PCR circulante, sugerindo um estado inflamatório sistêmico ativado após a exposição, o que explicaria a associação entre poluição do ar e risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Nosso levantamento epidemiológico mostrou ainda alta taxa de taxistas com sintomas de coceira (26,0%) e rinite (40,1%). Conforme visto por Lawal (2017), a exposição a misturas de HPAs pode ocasionar irritação na pele e inflamação na pele, problemas respiratórios e pulmonares. O benzo(a)pireno, um importante representante dos HPAs, é conhecido por ser um irritante cutâneo direto e sensibilizador da pele, ou seja, pode levar à uma resposta alérgica na pele de humanos e animais. Ainda conforme o autor, altos níveis de misturas de poluentes contendo HPAs são conhecidos por levar à irritação ocular e outros sintomas não tão específicos como náusea, vômitos e diarreia.

Um estudo recente de Murray *et al.* (2019) relatou que taxistas dos Estados Unidos reportaram diversas preocupações em relação à sua saúde associadas à sua profissão, tais como hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes. Assim como as doenças cardiovasculares, o desenvolvimento de diabetes também tem a história familiar como um fator preponderante. As evidências associando a exposição à poluição atmosférica em longo prazo à diabetes têm aumentado (Li *et al.*, 2019). Nosso estudo mostrou que quase 42% dos taxistas apresentaram glicose ≥ 100 mg/dL. Além disso, nossos resultados mostraram correlação entre os níveis de 1-OHP e níveis elevados de glicemia de jejum em taxistas. De fato, em estudo realizado na China, verificou-se que o MP é um fator de risco para a incidência de diabetes em adultos expostos (Liang *et al.* 2019). O estudo de O'Neill *et al.* (2015)

evidenciou associação entre sintomas vasculares, MPs e outros poluentes em pacientes diabéticos. Os mecanismos pelos quais o MP leva ao desenvolvimento de diabetes ainda permanecem incertos e representa um tema importante a ser pesquisado. Uma das possíveis hipóteses é de que o MP, por induzir o estresse oxidativo e subsequente inflamação sistêmica, ocasiona um aumento na resistência insulínica (Weinmayr *et al.*, 2015).

Outro resultado interessante evidenciado no nosso estudo foram correlações entre 1-OHP e as transaminases hepáticas (TGO e TGP), indicando possível dano hepático causado pelos HPAs presentes na poluição do ar. O efeito hepatotóxico de poluentes ambientais foi sugerido pelo estudo de Kim *et al.* (2019), em uma população de adultos da Coreia do Sul, que evidenciou que a exposição crônica à poluição (MP₁₀, CO) está significativamente associada com níveis elevados das transaminases hepáticas em pessoas que assumiram ser usuárias de bebidas alcoólicas, diferentemente dos nossos achados, que mostraram que o etilismo não influenciava significativamente no aumento dos níveis das transaminases hepáticas. Um dado interessante observado por Pan *et al.* (2015), em um estudo de coorte realizado com participantes de Taiwan, é a dose dependência entre os níveis basais de TGP e exposição a longo prazo a MP_{2,5}, com associação positiva com o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (HCC). De acordo com os autores, os dados encontrados sugerem evidências de que a exposição a MP_{2,5} pode induzir inflamação hepática crônica que, por sua vez, pode levar ao desenvolvimento de HCC. Além disso, a associação positiva entre os níveis de TGP e exposição a MP_{2,5} foi observada também em não fumantes e não etilistas, indicando que complicações hepáticas podem ocorrer pela exposição à poluição sem o agravante do etilismo. Em outro estudo realizado em uma planta petroquímica (Min *et al.*, 2015), com duzentos e oitenta e oito trabalhadores Sul Coreanos expostos à HPAs, foi visto que a concentração de 1-OHP dos funcionários expostos era significativamente maior do que dos funcionários administrativos, além disso, os níveis de 1-OHP não foram influenciados por idade, ingestão de álcool ou índice de massa corporal. Embora, neste mesmo estudo, o biomarcador 1-OHP não tenha demonstrado correlação com as enzimas hepáticas, outro biomarcador de HPAs, o 2-naftol, demonstrou alteração nas enzimas hepáticas sem ter sido evidenciado interação aditiva definitiva com ingestão de álcool para esta alteração. Embora a relação entre enzimas hepáticas, consumo de álcool e aumento de biomarcadores de exposição para poluição ainda não esteja completamente elucidada, já existem diferentes estudos na literatura descrevendo que uma exposição aos HPAs pode desencadear toxicidade ao fígado (Lawal, 2017; Pan *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2019). O estudo de Zhu *et al.* (2018) demonstrou dano hepático e disfunção renal, observada através do aumento dos níveis de ureia e creatinina, em ratos expostos aos pirenos. De fato, foi demonstrado no presente estudo uma associação significativa, embora fraca, entre os níveis de 1-OHP e ureia.

Em resumo, nossos resultados demonstraram que taxistas da cidade de Porto Alegre-RS, expostos ocupacionalmente à poluição atmosférica, evidenciada neste estudo através dos níveis urinários de 1-OHP, apresentaram significativa porcentagem de histórico familiar de doenças cujo desenvolvimento está associado na literatura com a exposição à poluição do ar, tais como doenças cardiovasculares e diabetes. Parâmetros bioquímicos, como glicose e triglicérides, estavam aumentados nos taxistas. Além disso, evidenciamos altos níveis do marcador inflamatório PCR-us. Juntos, esses fatores podem representar maior risco de desenvolvimento de patologias, especialmente cardiometabólicas, em taxistas. A glicose foi significativamente associada, embora fracamente, ao 1-OHP, demonstrando que possivelmente a poluição atmosférica pode estar relacionada com o desenvolvimento de diabetes. Adicionalmente, um dado interessante observado no presente estudo foram correlações significativas e positivas entre o biomarcador de exposição aos HPAs, 1-OHP, e as transaminases hepáticas, sugerindo possível efeito hepatotóxico desses xenobióticos. No entanto, mais estudos são necessários para investigar o possível efeito dos HPAs sobre o fígado, além de estudar o efeito do etilismo, inclusive com o uso de marcadores de uso crônico ao álcool, como o fosfatidil etanol (Gunnarsson *et al.*, 1998).

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer aos voluntários participantes do estudo.

REFERÊNCIAS

1. BACCARELLI, Andrea; MARTINELLI, Ida; ZANOBETTI, Antonella; *et al.* Exposure to Particulate Air Pollution and Risk of Deep Vein Thrombosis. v. 168, n. 9, p. 920–927, 2008.
2. BARTH, Anelise; BRUCKER, Natália; MORO, Angela; *et al.* Association between inflammation processes, DNA damage, and exposure to environmental pollutants. v. 24, n. 1, p. 353–362, 2017.
3. BRUCKER, Natália; MORO, Angela M.; CHARÃO, Mariele F.; *et al.* Biomarkers of occupational exposure to air pollution, inflammation and oxidative damage in taxi drivers. v. 463–464, p. 884–893, 2013.
4. BURGAZ, Sema; DEMIRCIGIL, Gonka; KARAHALIL, Bensu; *et al.* Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of traffic policemen and taxi drivers exposed to urban air pollution. v. 47, p. 57–64, 2002.
5. CHUANG, Chun-Yu; CHANG, Chen-Chen. Urinary 1-Hydroxypyrene Level Relative to Vehicle Exhaust Exposure Mediated by Metabolic Enzyme Polymorphisms. v. 49, p. 140–151, 2007.

6. COLOMBINI, Marjorie. Poluição atmosférica e seu impacto no sistema cardiovascular. v. 6, n. 2, p. 221–226, 2008.
7. FERREIRA, Celma; FERREIRA, Márcia. Características epidemiológicas de pacientes diabéticos da rede pública de saúde – análise a partir do sistema HiperDia. v. 53, n. 1, p. 80–86, 2009.
8. GUNNARSSON, Torsten; KARLSSON, Anders; HANSSON, Per; *et al.* Determination of phosphatidylethanol in blood from alcoholic males using high-performance liquid chromatography and evaporative light scattering or electrospray mass spectrometric detection. v. 705, p. 243–249, 1998.
9. HANSEN, Ase M.; MATHIESEN, Line; PEDERSEN, Marie; *et al.* Urinary 1-hydroxypyrene (1-HP) in environmental and occupational studies—A review. v. 211, p. 471–503, 2008.
10. HSU, Yung-Ho; CHUANG, Hsiao-Chi; LEE, Yu-Hsuan; *et al.* Traffic-related particulate matter exposure induces nephrotoxicity in vitro and in vivo. p. 235–244, 2019.
11. KIM, Hyun-Jin; MIN, Jin-young; SEO, Yong-Seok; *et al.* Association of Ambient Air Pollution with Increased Liver Enzymes in Korean Adults. v. 16, n. 1213, 2019.
12. LAWAL, Abdulazeez. Polycyclic aromatic hydrocarbons. A review. 2017.
13. LEDDA, Caterina; LORETO, Carla; BRACCI, Massimo; *et al.* Mutagenic and DNA repair activity in traffic policemen: a case-crossover study. p. 13–24, 2018.
14. LIANG, Fengchao; YANG, Xueli; LIU, Fangchao; *et al.* Long-term exposure to ambient fine particulate matter and incidence of diabetes in China: A cohort study. v. 126, p. 568–575, 2019.
15. LI, Hui; DUAN, Donghui; XU, Jiaying; *et al.* Ambient air pollution and risk of type 2 diabetes in the Chinese. v. 26, n. 16, p. 16261–16273, 2019.
16. LIU, Qisijing; GU, Xuelin; DENG, Furong; *et al.* Ambient particulate air pollution and circulating C-reactive protein level: A systematic review and meta-analysis. v. 222, n. 5, p. 756–764, 2019.
17. MIN, Young-Sun; LIM, Hyun-Sul; KIM, Heon. Biomarkers for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Serum Liver Enzymes. v. 58, p. 764–772, 2015.
18. MURRAY, Kate; BUUL, Abdimalik; ADEN, Rasheed; *et al.* Occupational health risks and intervention strategies for US taxi drivers. p. 1–10, 2017.
19. OLUJIMI, O.O; OGUNSEYE, O.O; OLADIRAN, K.O; *et al.* Preliminary Investigation into Urinary 1-Hydroxypyrene as a Biomarker for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons exposure among Charcoal Workers in Ogun and Oyo States, Nigeria. v. 9, n. 4, p. 416–420, 2018.
20. O’NEILL, Marie S.; VEVES, Aristidis; ZANOBETTI, Antonella; *et al.* Diabetes Enhances Vulnerability to Particulate Air Pollution—Associated Impairment in Vascular Reactivity and Endothelial Function. p. 2913–2921, 2005.

21. PACHECO, Marina; PARMIGIANI, Magno; ANDRADE, Maria de Fatima; *et al.* A review of emissions and concentrations of particulate matter in the three major metropolitan areas of Brazil. v. 4, p. 53–72, 2017.
22. PAN, Wen-Chi; WU, Chih-Da; CHEN, Mu-Jean; *et al.* Fine Particle Pollution, Alanine Transaminase, and Liver Cancer: A Taiwanese Prospective Cohort Study (REVEAL-HBV). v. 108, n. 3, 2015.
23. RAASCHOU-NIELSEN, Ole; ANDERSEN, Zorana; JENSEN, Steen; *et al.* Traffic air pollution and mortality from cardiovascular disease and all causes: a Danish cohort study. v. 11, 2012.
24. SANTOS, Ubiratan; BRAGA, Alfésio; GARCIA, Maria Lúcia; *et al.* Exposure to fine particles increases blood pressure of hypertensive outdoor workers: A panel study. v. 174, p. 88–94, 2019.
25. SCHWARZE, PE; ØVREVIK, J; LAG, M; *et al.* Particulate matter properties and health effects: consistency of epidemiological and toxicological studies. v. 25, p. 559–579, 2006.
26. SHANLEY, Ryan; HAYES, Richard; CROMAR, Kevin; *et al.* Particulate Air Pollution and Clinical Cardiovascular Disease Risk Factors. v. 27, n. 2, p. 291–298, 2016.
27. THOMSON, Errol M. Air Pollution, Stress, and Allostatic Load: Linking Systemic and Central Nervous System Impacts. 2019.
28. VALAVANDINIS, Athanasios; FIOTAKIS, Konstantinos; VLACHOGIANNI, Thomais. Airborne Particulate Matter and Human Health: Toxicological Assessment and Importance of Size and Composition of Particles for Oxidative Damage and Carcinogenic Mechanisms. v. 26, n. 4, p. 339–362, 2008.
29. VILAS BOAS, Daniel; MATSUDA, Monique; TOFFOLETTO, Odaly; *et al.* Workers of São Paulo city, Brazil, exposed to air pollution: Assessment of genotoxicity. v. 834, p. 18–24, 2018.
30. WEINMAYR, Gudrun; HENNIG, Frauke; FUKS, Kateryna; *et al.* Long-term exposure to fine particulate matter and incidence of type 2 diabetes mellitus in a cohort study: effects of total and traffic-specific air pollution. v. 14, n. 53, 2015.
31. YANG, Bo-Yi; GUO, Yuming; MARKEVYCH, Iana; *et al.* Association of Long-term Exposure to Ambient Air Pollutants With Risk Factors for Cardiovascular Disease in China. 2019.
32. ZHANG, Zilong; GUO, Cui; CHANG, Ly-yun; *et al.* Long-term exposure to ambient fine particulate matter and liver enzymes in adults: a cross-sectional study in Taiwan. v. 76, p. 488–494, 2019.
33. ZHU, Jiayin; ZHAO, Li-Yang; WANG, Xiao-Xiao; *et al.* Identification of hepatotoxicity and renal dysfunction of pyrene in adult male rats. v. 33, n. 12, p. 1304–1311, 2018.

Instruções para apresentação dos trabalhos

1. Estrutura dos originais

1.1.Cabeçalho: constituído por:

- Título do trabalho: deve ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho.

- Autor(es) por extenso, indicando a(s) instituição(ões) a(s) qual(is) pertence(m) mediante números. O autor para correspondência deve ser identificado com asterisco, fornecendo o endereço completo, incluindo o eletrônico. Estas informações devem constar em notas de rodapé.

1.2 Resumo (em português): deve apresentar a condensação do conteúdo, expondo metodologia, resultados e conclusões, não excedendo 200 palavras. Os membros da Comissão poderão auxiliar autores que não são fluentes em português.

1.3 Unitermos: devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de natureza genérica e observando o limite máximo de 6(seis) unitermos.

1.4 Introdução: deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas.

1.5 Material e Métodos: a descrição dos métodos usados deve ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho. Processos e Técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, devem ser apenas referidos por citação. Estudos em humanos devem fazer referência à aprovação do Comitê de Ética correspondente.

1.6 Resultados e Discussão: deverão ser acompanhados de tabelas e material ilustrativo adequado, devendo se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados. É facultativa a apresentação desses itens em separado.

1.7 Conclusões: Quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

1.8 Resumo em inglês (ABSTRACT): deve acompanhar o conteúdo do resumo em português.

1.9 Unitermos em inglês: devem acompanhar os unitermos em português.

1.10 Agradecimentos: devem constar de parágrafos, à parte, antecedendo as referências bibliográficas.

1.11 Referências: devem ser organizadas de acordo com as normas da ABNT NBR-6023, ordenadas alfabeticamente no fim do artigo incluindo os nomes de todos os autores.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

2. Apresentação dos originais

Os trabalhos devem ser apresentados em lauda padrão (de 30 a 36 linhas com espaço duplo). Utilizar Programa Word for Windows. Os autores devem encaminhar o trabalho acompanhado de carta assinada pelo autor de correspondência, que se responsabilizará pela transferência dos direitos à RBCF.

3. Informações adicionais

3.1 Citação bibliográfica: As citações bibliográficas devem ser apresentadas no texto pelo(s) nome(s) do(s) autor(es), com apenas a inicial em maiúsculo e seguida do ano de publicação. No caso de haver mais de três autores, citar o primeiro e acrescentar a expressão *et al.* (*em itálico*)

3.2 Ilustrações: As ilustrações (gráficos, tabelas, fórmulas químicas, equações, mapas, figuras, fotografias, etc) devem ser incluídas no texto, o mais próximo possível das respectivas citações. Mapas, figuras e fotografias devem ser, também, apresentados em arquivos separados e reproduzidas em alta resolução (800 dpi/bitmap para traços) com extensão tif. e/ou bmp. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em papel vegetal ou impressora a laser.

Ilustrações coloridas somente serão publicadas mediante pagamento pelos autores.

As tabelas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos romanos e as figuras em algarismos arábicos, seguidos do título. As palavras TABELA e FIGURA devem aparecer em maiúsculas na apresentação no texto e na citação com apenas a inicial em maiúsculo.

3.3 Nomenclatura: pesos, medidas, nomes de plantas, animais e substâncias químicas devem estar de acordo com as regras internacionais de nomenclatura. A grafia dos nomes de fármacos deve seguir, no caso de artigos nacionais, as Denominações Comuns Brasileiras (DCB) em vigor, podendo ser mencionados uma vez (entre parênteses, com inicial maiúscula) os registrados.